

POWERED BY Dialog

New ureidobenzamide cpds. - used as blood sugar level lowering
Patent Assignee: CHUGAI PHARM CO LTD

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 59175467	A	19841004	JP 8348840	A	19830325	198446	B

Priority Applications (Number Kind Date): JP 8348840 A (19830325)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 59175467	A		4		

Abstract:

JP 59175467 A

Reaction of (II) with (V) is performed in inert solvent (e.g. acetone, THF, dioxane, etc.) in a presence of base (e.g. triethylamine, pyridine, etc.) at 0-30 deg.C for 1-5 hr. (IV) is easily induced from (III) by reduction with catalyst (e.g. Pd-carbon, Raney nickel, etc.). Reaction of (IV) with cyanate is performed at 0-100 deg.C for 1-5 hr.. R1 is H, lower alkyl or lower alkoxy; R2 is H, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; n is 0 or 1; X is halogen; A is alkali metal.

USE/ADVANTAGE - (I) has superior activity to decrease blood glucose.

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 4139516

UREIDOBENZAMIDE DERIVATIVE

Patent Number: JP59175467

Publication date: 1984-10-04

Inventor(s): HONDA NARIMITSU; others: 06

Applicant(s): CHUGAI SEIYAKU KK

Requested Patent: JP59175467

Application Number: JP19830048840 19830325

Priority Number(s):

IPC Classification: C07D213/40; C07D213/75

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

NEW MATERIAL: An ureidobenzamide derivative shown by the formula I (R1 is H, lower alkyl, or lower alkoxy; R2 is H, halogen, lower alkoxy, or 1-2 lower alkyl; n is 0 or 1).

EXAMPLE: 3-Ureido-N-2-pyridylbenzamide.

USE: A drug having blood sugar lowering action.

PREPARATION: For example, a 3-nitrobenzoyl chloride shown by the formula II is reacted with an amine in the presence of a base, to give a 3-nitrobenzamide derivative shown by the formula III, which is then reduced to give a 3-aminobenzamide derivative shown by the formula IV, which is reacted with an alkali cyanate in an acidic aqueous solution, to give the desired compound shown by the formula I.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑯ 日本国特許庁 (JP)
 ⑰ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
 昭59—175467

⑮ Int. Cl.³
 C 07 D 213/40
 213/75
 # A 61 K 31/455

識別記号

ADP

庁内整理番号
 7138—4C
 7138—4C

⑯ 公開 昭和59年(1984)10月4日
 発明の数 1
 審査請求 未請求

(全 4 頁)

④ ウレイドベンズアミド誘導体

② 特願 昭58—48840
 ② 出願 昭58(1983)3月25日
 ② 発明者 本多成光
 東京都豊島区高田三丁目41番8号中外製薬株式会社内
 ② 発明者 永井秀明
 東京都豊島区高田三丁目41番8号中外製薬株式会社内
 ② 発明者 滝島章子
 東京都豊島区高田三丁目41番8号中外製薬株式会社内
 ② 発明者 河村明典

② 発明者 小泉益男
 東京都豊島区高田三丁目41番8号中外製薬株式会社内
 ② 発明者 村上泰
 東京都豊島区高田三丁目41番8号中外製薬株式会社内
 ② 発明者 日野原好和
 東京都豊島区高田三丁目41番8号中外製薬株式会社内
 ② 出願人 中外製薬株式会社
 東京都北区浮間5丁目5番1号
 ② 代理人 安藤憲章

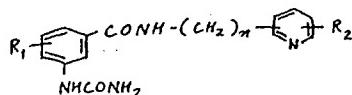
明細書

1. 発明の名称

ウレイドベンズアミド誘導体

2. 特許請求の範囲

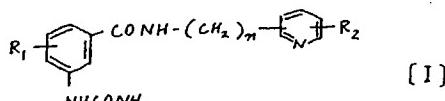
一般式



(式中 R₁ は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、R₂ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は 1 ~ 2 個の低級アルキル基を示し、n は 0 又は 1 を示す。) で表わされるウレイドベンズアミド誘導体に関する。

3. 発明の詳細な説明

本発明は次の一般式



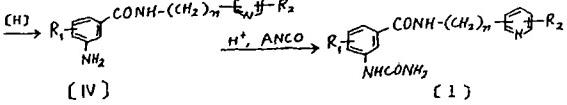
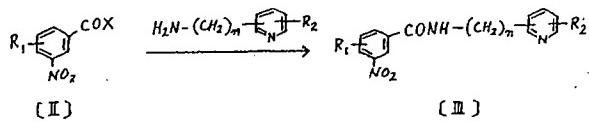
(式中 R₁ は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、R₂ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基

又は 1 ~ 2 個のメチル基を示し、n は 0 又は 1 を示す。) で表わされるウレイドベンズアミド誘導体に関する。

上式 (I) で表わされる本発明の化合物は優れた血糖降下作用を有し、医薬として有用である。

本発明の化合物は例えば以下に示すように 3 - ニトロベンゾイルクロライドとアミン類とを塩基の存在下反応させ 3 - ニトロベンズアミド誘導体とし、次いでこれを常法により還元して 3 - アミノベンズアミド誘導体とした後、酸性水溶液中、シアン酸アルカリと反応させることにより得ることができる。

これを式示すれば以下のとおりである。尚、式中 X は、ハロゲン原子、A はアルカリ金属原子を意味し、その他の記号は前記と同一の意味を有する。



化合物 [II] とアミノピリジン類との反応は、通常の酸アミド形成反応条件により行われ、例えばアセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の不活性溶媒中好ましくはトリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下 0 ~ 30 ℃、1 ~ 5 時間で行われる。

化合物 [III] は常法により、例えばパラジウム-炭素、ラネイニッケル、二酸化白金等の触媒を用

いる還元反応により容易に化合物 [IV] に導くことができる。

化合物 [IV] とシアン酸塩との反応は、通常の尿素形成反応条件により行われ、例えば化合物 IV を塩酸、酢酸等の酸性水溶液に溶解し、次いでシアン酸アルカリ水溶液を加え、0 ~ 100 ℃、1 ~ 5 時間で行われる。

実施例 1.

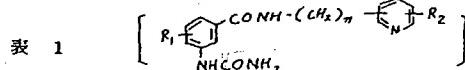
2-アミノピリジン 28.2 g, トリエチルアミン 45 mL 及びアセトン 600 mL の混合溶液に、氷冷攪拌下、3-ニトロベンゾイルクロライド 5.5.8 g を徐々に加える。同温度で 30 分、次いで室温で 1 時間攪拌後、反応溶液を 3 L の水に注ぎ、析出する結晶を汎取し、水洗後メタノールより再結晶して無色針状晶の 3-ニトロ-N-2-ピリジルベンズアミド 58.5 g を得た。收率 80%、融点 156 ~ 157 ℃。この 15.9 g, 10% パラジウム-炭素 1.5 g 及びエタノール 300 mL の混液に水素を通じ、常法により接触還元する。計算量の水素を吸収後触媒を除去し、反応液を減圧

濃縮し、残渣をエタノールより再結晶して無色針状晶の 3-アミノ-N-2-ピリジルベンズアミド 7.2 g を得た。收率 52%，融点 113 ~ 115 ℃。この 6.4 g を 5% 塩酸溶液 50 mL に溶解し、室温攪拌下、過剰の 10% シアン酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、同温度で 2 時間攪拌を続ける。析出した結晶を汎取し、水洗後メタノールから再結晶して無色针状晶の 3-ウレイド-N-2-ピリジルベンズアミド（化合物 I）5.5 g を得た。收率 72%，融点 223 ~ 224 ℃。

元素分析値 分子式 C₁₃H₁₂N₄O₂ として

	C	H	N
理論値	6.093	4.72	21.87
実測値	6.090	4.75	21.88

上記と同様にして表 1 の化合物を得た。



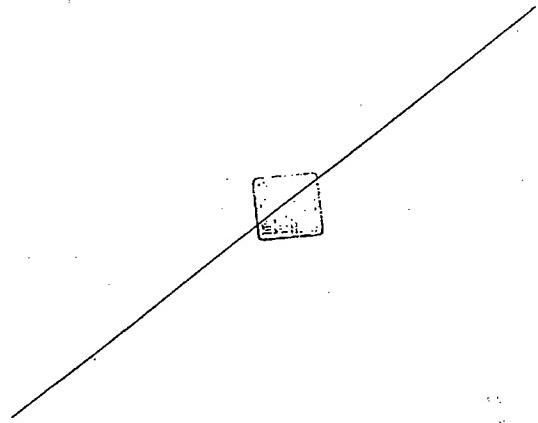
No	R ₁		n	分子式	融点 (°C)	收率 (%)	元素分析值			实测值 (%)		
							C	H	N	C	H	N
1	H		0	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	223~224	72	60.93	4.72	21.87	60.90	4.75	21.88
2	H		0	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	281~283	75	60.93	4.72	21.87	60.91	4.77	21.90
3	H		0	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	279~281	78	60.93	4.72	21.87	60.95	4.74	21.85
4	H		1	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	172~173	65	62.21	5.22	20.73	62.25	5.20	20.78
5	H		1	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	185~186	67	62.21	5.22	20.73	62.22	5.28	20.76
6	H		0	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	217~219	82	62.21	5.22	20.73	62.26	5.27	20.71
7	H		0	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	205~207	77	62.21	5.22	20.73	62.19	5.25	20.70
8	H		0	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ O ₂	157~158	73	53.71	3.81	19.27	53.67	3.84	19.24
9	H		0	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	215~217	80	63.36	5.67	19.71	63.33	5.64	19.75
10	H		0	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃	294~296	69	58.73	4.93	19.57	58.75	4.96	19.54
11	4-CH ₃		0	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	277~279	75	62.21	5.22	20.73	62.23	5.28	20.77

No	R ₁		n	分子式	融点 (°C)	收率 (%)	元素分析值			实测值 (%)		
							C	H	N	C	H	N
12	4-CH ₃		0	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	288~289	88	62.21	5.22	20.73	62.18	5.24	20.74
13	4-CH ₃		1	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	293~295	78	63.36 -62.21	5.67 -5.22	19.71 -20.73	63.35 -62.25	5.63 -5.23	19.72 -20.75
14	4-CH ₃		0	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	285~287	81	63.36	5.67	19.71	63.39	5.64	19.74
15	4-CH ₃		0	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	248~250	82	64.41	6.08	18.78	64.46	6.11	18.75
16	4-OCH ₃		0	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃	241~243	70	58.73	4.93	19.57	58.77	4.96	19.54
17	4-OCH ₃		0	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃	288~291	71	58.73	4.93	19.57	58.74	4.97	19.56
18	4-OCH ₃		1	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃	214~215	57	59.99	5.37	18.66	59.97	5.36	18.69
19	4-OCH ₃		0	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃	279~281	85	59.99	5.37	18.66	59.96	5.39	18.65
20	4-OCH ₃		0	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃	290~293	68	61.13	5.77	17.83	61.16	5.74	17.86
21	2-CH ₃		1	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	290~292	72	63.36 -62.21	5.67 -5.22	19.71 -20.73	63.32 -62.25	5.64 -5.23	19.74 -20.76
22	2-CH ₃		0	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	233~235	77	63.36	5.67	19.71	63.39	5.64	19.73
23	2-CH ₃		0	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂	243~245	80	63.36	5.67	19.71	63.35	5.65	19.74
24	2-CH ₃		0	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂	271~273	73	64.41	6.08	18.78	64.44	6.06	18.75

実施例 2.

1群5匹の5週令DDY系マウス（雄，体重25～30g）を16時間絶食後、アロキサン75mg/kgを静脈内に投与し、48時間後に、本発明化合物（200mg/kg）の水溶液又はけん濃液を経口投与し、150分後に心臓から採血し、グルコースオキシダーゼ法により血中糖量を測定した。測定結果を表2に例示する。

なお、表中の化合物番号は、実施例1の化合物番号に対応している。



投与化合物	血糖値(mg/dl) mean ± S.D.	n = 7
なし(対照)	536 ± 25	
1	425 ± 23 ***	
2	501 ± 30 *	
3	463 ± 25 ***	
4	429 ± 18 ***	
5	437 ± 21 ***	* : P<0.05
6	482 ± 28 **	** : P<0.01
7	396 ± 19 ***	*** : P<0.001
8	415 ± 22 ***	
9	433 ± 23 ***	
10	428 ± 26 ***	
11	419 ± 23 ***	
12	427 ± 24 ***	
13	462 ± 19 ***	
14	507 ± 23 *	
15	413 ± 19 ***	
16	431 ± 26 ***	
17	521 ± 13	
18	449 ± 17 ***	
19	433 ± 8 **	
20	445 ± 11 ***	
21	358 ± 25 ***	
22	434 ± 21 ***	
23	452 ± 24 **	